МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Метопролола тартрат** |  | **ФС.2.1.0135** |
| **Метопролол** |  |  |
| **Metoprololi tartras** |  | **Взамен ФС.2.1.0135.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| (C15H25NO3)2·C4H6O6 | М.м. 684,81 |
| [56392-17-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

(2*RS*)-1-[4-(2-Метоксиэтил)фенокси]-3-(пропан-2-иламино)пропан-2-ола (2*R*,3*R*)-2,3-дигидроксибутандиоат (2:1).

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % метопролола тартрата (C15H25NO3)2·C4H6O6 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость**. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте 96 %, мало растворим или практически нерастворим в ацетоне.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца метопролола тартрата.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метиленхлорида, растворы наносят на диски калия бромида, выпаривают досуха и незамедлительно записывают спектры сухих остатков.

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.**От +7,0 до +10,0 в пересчёте на сухое вещество (2 % раствор субстанции в воде, ОФС «Оптическое вращение»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 1,0 г субстанции в 50 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном B8 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 6,0 до 7,0 (2 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси**

***1. Примеси M, N и O.***Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* На дно хроматографической камеры, содержащей смесь метанол—этилацетат 20:80, помещают два стакана с 30 мл аммиака водного в каждом.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 г субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения А*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём метанолом до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём метанолом до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 8,0 мл раствора сравнения А и доводят объём метанолом до метки.

Примечание

Примесь М: 1,3-Бис[(пропан-2-ил)амино]пропан-2-ол [343785-33-1].

Примесь N: 3-[(Пропан-2-ил)амино]пропан-1,2-диол [6452-57-9].

Примесь О: 1,1'-[(Пропан-2-ил)азандиил]бис{3-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]пропан-2-ол} [154784-36-8].

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (500 мкг) и растворов сравнения А (2,5 мкг) и Б (1,0 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с ПФ (предварительное насыщение не менее 1 ч) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат не менее 3 ч и помещают в камеру с парами йода не менее чем на 15 ч.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции любой примеси по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %) и зона адсорбции только одной такой примеси может превышать по совокупности величины и интенсивности окраски на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 0,2 %).

Зона адсорбции на линии старта при оценке не учитывается.

***2.*** ***Другие примеси.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* В химический стакан вместимостью 1000 млпомещают 3,9 г аммония ацетата, растворяют в 810 мл воды, прибавляют 2,0 мл триэтиламина, 3,0 мл фосфорной кислоты концентрированной, 10,0 мл уксусной кислоты ледяной и 146 мл ацетонитрила, перемешивают.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём ПФ до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают3 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси А и 5 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца метопролола тартрата, растворяют в ПФ и доводят объём ПФ до метки.

Примечание

Примесь A: (2*RS*)-1-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]-3-(этиламино)пропан-2-ол [109632-08-8].

Примесь В: 4-(2-метоксиэтил)фенол [56718-71-9].

Примесь C: 4-{(2*RS*)-2-гидрокси-3-(пропан-2-иламино)пропокси}бензальдегид [29122-74-5].

Примесь D: (2*RS*)-3-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]пропан-1,2-ол [62572-90-1].

Примесь E: (2*RS*)-1-[2-(2-метоксиэтил)фенокси]-3-(пропан-2-иламино)пропан-2-ол [163685-38-9].

Примесь F: (2*RS*)-3-(пропан-2-иламино)-1-феноксипропан-2-ол [7695-63-8].

Примесь G: 2-(гидроксиэтил)фенол [501-94-0].

Примесь H: (2*RS*)-1-[4-(2-гидроксиэтил)фенокси]-3-(пропан-2-иламино)пропан-2-ол [62572-94-5].

Примесь J: 1-[2-гидрокси-3-(пропан-2-иламино)пропокси]-3-[4-(2-метоксиэтил)фенокси]пропан-2-ол [163685-37-8].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный, для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания метопролола. |

Хроматографируют стандартный раствор, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания компонентов.* Метопролол – 1 (около 7 мин); примесь H – около 0,3; примесь С – около 0,4; примесь G – около 0,45; примесь F – около 0,7; примесь А – около 0,8; примесь J – около 1,4; примесь D – около 1,6; примесь E – около 1,8; примесь В – около 2.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме стандартного раствора разрешение(*Rs*) между пиками примеси А и метопролола не менее 6,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси С умножается на 0,1.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A, B, С, D, E, F, G, H, J не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения(не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %), а также пики с относительным временем удерживания менее 0,2.

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Высушивают 1 г (точная навеска) субстанции в вакууме при температуре 60±2 °С.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А или 3Б) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола» с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 17,5 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,25 г (точная навеска) субстанции в 40 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 34,24 мг метопролола тартрата (C15H25NO3)2·C4H6O6.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.